

การพัฒนาไคโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ตชนิดออกฤทธิ์นาน

นางสาว ฐาปนีย์ เผือกสุวรรณ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1531-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF SUSTAINED – RELEASE DICLOFENAC SODIUM
MICROTABLET



Miss Tapanee Phueksuwan

ศูนย์วิทยทรัพยากร
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002


ISBN 974-17-1531-5


Thesis Title Development of Sustained – Release Diclofenac Sodium Microtablets
By Miss Tapanee Phueksuwan
Field of study Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

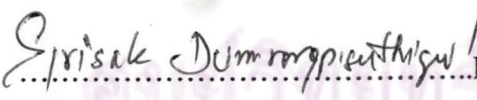
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

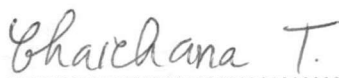
Thesis Committee


..... Chairman
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)


..... Member
(Assistant Professor Sirisuk Dumrongpisudthigul, M.Sc. in Pharm)


..... Member
(Assistant Professor Chamnan Patrapanich, Ph.D.)


..... Member
(Chaichana Techawatcharathap, M.Sc. in Pharm)

ฐาปนีย์ เสือทองธรรม : การพัฒนาไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ตชนิดออกฤทธิ์นาน
(DEVELOPMENT OF SUSTAINED-RELEASE DICLOFENAC SODIUM MICROTABLET)
164 หน้า. อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช
ISBN : 974-17-1531-5

ในการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ตชนิดออกฤทธิ์นานด้วยวิธีการทำ
ไปที่ใช้ในการผลิตยาเม็ด คือ วิธีการตอกโดยตรง และวิธีการทำแกรนูลเปียก ซึ่งมีอนุพันธ์ของเซลล์โลส (เอธิลเซลล์โลส
และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลส) เป็นส่วนประกอบในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ชนิดและปริมาณของอนุพันธ์
เซลล์โลสเป็นตัวกำหนดสถานะที่เหมาะสมในการผลิต และมีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก
กระบวนการผลิตนี้ จากการศึกษาโดยใช้ชนิดและปริมาณของอนุพันธ์เซลล์โลสต่อยา ในสภาวะการผลิตเดียวกันพบว่า เมื่อ
ใช้วิธีการตอกโดยตรงในการผลิตไมโครแท็บเล็ตทั้ง เอธิลเซลล์โลส และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลส ก่อให้เกิด
ไมโครแท็บเล็ตที่มีคุณสมบัติไม่ตรงตามมาตรฐาน USP XXIV ส่วนวิธีการทำแกรนูลเปียกที่เหมาะสมโดยใช้เอธิลเซลล์โลส
และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลสก่อให้เกิดไมโครแท็บเล็ตที่มีคุณสมบัติตรงตามมาตรฐาน USP XXIV เมื่อ
ทำการศึกษาดังลักษณะโครงสร้างทางเคมีของไดโคลฟีแนคโซเดียมในอนุภาคที่ได้จากการทำไมโครแท็บเล็ต พบว่าไม่เกิด
การทำปฏิกิริยาระหว่างยาและอนุพันธ์เซลล์โลสที่ใช้ แต่เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของผลึกยาเป็นรูปแบบอื่น และ/หรือ
เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของผลึกยาในบางส่วน นอกจากนี้พบว่าชนิดสารเพิ่มปริมาณและสารช่วยลื่นที่ใช้ในตำรับเป็น
ปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อลักษณะความเป็นผลึกของไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแท็บเล็ต ชนิด, ปริมาณของอนุพันธ์เซลล์โลส และ
ขนาดของแคปซูลมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยาไดโคลฟีแนคโซเดียมจากไมโครแท็บเล็ตอย่างเด่นชัด โดยไมโครแท็บ
เล็ตที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลส จะแสดงการปลดปล่อยปริมาณยาที่ต่ำกว่าชนิดที่ประกอบด้วยเอธิล
เซลล์โลสในปริมาณเท่ากัน ทั้งไมโครแท็บเล็ตที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลสหรือเอธิลเซลล์โลสจะแสดง
ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาคงที่ตลอด 24 ชั่วโมง แต่ปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยจากไมโครแท็บเล็ตที่ประกอบด้วยไฮดรอกซี
โพรพิลเมธิลเซลล์โลสไม่ผ่านตามมาตรฐานของ USP XXIV แต่รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาลักษณะคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ที่มี
จำหน่ายในท้องตลาด จึงใช้วิธีเลือกขนาดแคปซูลที่เหมาะสม เพื่อปรับเปลี่ยนปริมาณการปลดปล่อยตัวยาสำคัญให้เป็นไป
ตามมาตรฐาน พบว่าเมื่อเพิ่มขนาดของแคปซูล ไมโครแท็บเล็ตที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลล์โลสสามารถ
ปลดปล่อยตัวยาได้เร็วขึ้น และสามารถผ่านตามมาตรฐานของ USP XXIV การศึกษานี้ยังครอบคลุมถึงการวิเคราะห์รูปแบบ
การปลดปล่อยตัวยาและนำมาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....
สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....
ปีการศึกษา..... 2545.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4376570333 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEYWORD DICLOFENAC SODIUM/ MICROTABLET/ ETHYLCELLULOSE
HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE

TAPANEE PHUEKSUWAN : DEVELOPMENT OF SUSTAINED-RELEASE

DICLOFENAC SODIUM MICROTABLET. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.

GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., 164 pp. ISBN 974-17-1531-5

Sustained release diclofenac sodium microtablets containing two types and amounts of cellulose derivatives (hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose) were prepared using direct compression and wet granulation techniques. The types and amounts of cellulose derivatives affected the optimum condition of microtableting processes and physicochemical properties of the powder mixtures and granules. The preparation containing ethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose that produced by direct compression techniques were undesirable qualification of microtablets. They did not pass the specification in USP XXIV, while the wet granulation containing hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose passed the specification in USP XXIV. There was no interaction between the drug and the cellulose derivatives. However, some drug crystals transformed into amorphous form due to heating and pressure during microtableting processes. It was found that diluent and lubricant were the main factors affecting the crystallinity of diclofenac sodium microtablets. Types and amounts of cellulose derivatives appeared to exert prominent effect on the release rate. The release characteristics of drug from microtablets decreased with an increased amount of cellulose derivatives. The microtablets contained with hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose showed a constant release rate up to 24 hours. Microtablets with hydroxypropylmethylcellulose exhibited lower amount of drug release than those with ethylcellulose. It was found that the percentage drug release from the microtablet with hydroxypropylmethylcellulose did not pass the specification in USP XXIV. But the release patterns of the microtablets containing hydroxypropylmethylcellulose were similarly to commercial product (Voltaren SR 75 mg). The selection of capsule size was used for modifying drug release of hydroxypropylmethylcellulose formulation. It was found that, the drug release from the hydroxypropylmethylcellulose microtablet increased with an increase of the capsule size. The release models of all prepared microtablets were also assessed in comparison with the commercial product.

Department/Program....MANUFACTURING PHARMACY...

Student's signature.....TAPANEE.....

Field of study.....INDUSTRIAL PHARMACY.....

Advisor's signature.....Garnpimol C. Ritthidej.....

Academic year.....2002.....

Co-advisor's signature.....-.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D. for her valuable suggestion, guidance and encouragement throughout this study. Her patience, sympathy, kindness and understanding are also deeply appreciated.

Grateful appreciation is expressed to Government Pharmaceutical Organization, Thailand for kind provision of various raw materials and much equipment used in this study.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation.

This special acknowledgement is given to Mr. Prasong Changmai, Mr. Samreng Thienyen, Miss Patcharin Chittiteeranon and other members in the Department of Manufacturing Pharmacy and my friends for their kind assistance.

The love and encouragement given to me by my parents and my sister are invaluable.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	xiii
List of Abbreviations.....	xiv
Chapter	
I Introduction.....	1
II Literature Review.....	6
III Experimental.....	30
IV Results.....	51
V Discussion and Conclusion.....	116
References.....	131
Appendices.....	142
Vitae.....	164



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Pages
1	Solubility of diclofenac sodium.....	10
2	The concentration used of binder in the formula.....	20
3	The concentration used of lubricant in the formula.....	21
4	The composition of diclofenac sodium microtablet in preliminary Investigation.....	34
5	The composition of powder mixtures for direct compression of sustained release diclofenac sodium microtablet for the dose of formulation at 4.2 mg per microtablet.....	36
6	The composition of the granules for wet granulation of sustained release diclofenac sodium microtablet for the dose of formulation at 4.2 mg per microtablet.....	36
7	The composition of powder mixtures for direct compression of sustained release diclofenac sodium microtablet for the dose of formulation at 3 mg per microtablet.....	37
8	The composition of the granules for wet granulation of sustained release diclofenac sodium microtablet for the dose of formulation at 3 mg per microtablet.....	38
9	Composition of microtablet for the dose of formulation at 4.2 mg per microtablet.....	42
10	Composition of microtablet for the dose of formulation at 3 mg per microtablet.....	42

LIST OF TABLES (cont.)

Table		Pages
11	The parameters for indicating the compressible properties after compression of microtablet.....	52
12	Summary of the results on suitable of diluent for diclofenac sodium microtablets in preliminary investigation.....	53
13	The physical properties of DS powder, HPMC, and EC.....	57
14	The physical properties of powder mixtures and granules at dose 4.2 mg per microtablet.....	58
15	The physical properties of powder mixtures and granules at dose 3 mg per microtablet.....	59
16	Particle size distribution of powder mixtures and granules.....	61
17	IR peak of spectra of diclofenac sodium and diclofenac sodium granules contained with various amount and type of cellulose derivatives.....	69
18	The peak of X-ray diffraction of diclofenac sodium, additives and granules of formulations.....	77
19	Some physical properties of diclofenac sodium microtablets.....	89
20	The percentage drug content of diclofenac sodium microtablets.....	90
21	Specific surface area and pore volume of diclofenac sodium microtablets with various amount of the cellulose derivatives.....	94
22	IR peak of spectra of diclofenac sodium and of diclofenac sodium granules contained with various type and amount of cellulose derivatives.....	97
23	The peak of X-ray diffraction of diclofenac sodium, additives and Microtablets.....	98

LIST OF TABLES (cont.)

Table		Pages
24	Comparison of linearity between plots of rate of release against reciprocal amount (1/Q) and amount (Q) of diclofenac sodium released from the microtablets in pH-change system.....	114
25	Correlation coefficient (r^2) of the relationships between percentage drug released versus time (A), log percentage drug remained versus time (B), and percentage drug released versus square root time (C).....	114
26	Absorbance of diclofenac sodium in methanol determined at 280 nm.....	142
27	Absorbance of diclofenac sodium in 0.1 N HCL acid determined at 276.5 nm.....	143
28	Absorbance of diclofenac sodium in phosphate buffer pH 6.8 determined at 276.5 nm.....	144
29	The parameter for indicating compressible properties of different diclofenac sodium powders after compression.....	145
30	Summary of the results on suitable of diluent for diclofenac sodium Microtablets in preliminary investigation.....	145
31	The physical properties of powder mixtures and granules at dose 4.2 mg per microtablet.....	146
32	The physical properties of powder mixtures and granules at dose 3 mg per microtablet.....	147
33	The angle of repose of granules.....	148
34	Particle size distribution of powder mixtures and granules of diclofenac Sodium.....	148

LIST OF TABLES (cont.)

Table		Pages
35	Percentage of diclofenac sodium release from commercial product in pH-change method.....	149
36	Percentage of diclofenac sodium release from microtablets WHCL in capsule size NO. 2 containing hydroxypropylmethylcellulose in pH-change method.....	150
37	Percentage of diclofenac sodium release from microtablets WHCH in capsule size NO. 2 containing hydroxypropylmethylcellulose in pH-change method.....	151
38	Percentage of diclofenac sodium release from microtablets WECL in capsule size NO. 2 containing ethylcellulose in pH-change method.....	152
39	Percentage of diclofenac sodium release from microtablets WECH in capsule size NO. 2 containing ethylcellulose in pH-change method.....	153
40	Percentage of diclofenac sodium release from microtablets WHCL1 in capsule size NO. 2 containing hydroxypropylethylcellulose in pH-change method.....	154
41	The release rate of commercial product of diclofenac sodium (Voltaren SR 75 mg) in pH – change method.....	155
42	The release rate of commercial product of diclofenac sodium from formulation WHCL, WHCH and WHCL1 in pH – change method.....	156
43	The release rate of commercial product of diclofenac sodium from formulation WECL AND WECH in pH-change method.....	157
44	Values of rate, amount released and the corresponding reciprocal for release of Voltaren SR 75 mg from pH – change method.....	158

LIST OF TABLES (cont.)

Table		Pages
45	Values of rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of formulation with hydroxypropylmethylcellulose from pH – change method.....	159
46	Values of rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of formulation with ethylcellulose from pH – change method.....	160
47	Values of rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of formulation with hydroxypropylmethylcellulose from pH – change method.....	161
48	The t-values of percentage drug release between Voltaren SR tablet and the sustained release DS microtablet(Formulation WHCL1).....	162



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
1	Chemical structure of diclofenac sodium.....	9
2	Concept for the construction of a multiple lower punch holder.....	13
3	Chemical structure of hydroxypropylmethylcellulose.....	17
4	Chemical structure of ethylcellulose.....	19
5	The method utilized in measuring the angle of repose.....	22
6	The measurement of bulk and tapped density by cylindrical method.....	23
7	The measurement of flowability by funnel method.....	24
8	Zero-order, first-order, and square-root time release pattern from devices containing the same initial active agent.....	29.
9	Special punches and dies for microtablet production.....	43
10	Photomicrographs of original diclofenac sodium powder.....	51
11	Photomicrographs of hydroxypropylmethylcellulose (MethocelE4M).....	54
12	Photomicrographs of ethylcellulose (Ethocel 10 cps.).....	55
13	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DLHC.....	62
14	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DLEC.....	62
15	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DSHC.....	63
16	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DSEC.....	63
17	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WGHCL.....	64
18	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WGHCH.....	64
19	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WGEC.....	65
20	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DHC.....	65
21	Particle size distribution of powder mixtures of formulation DEC.....	66
22	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WHCL.....	66
23	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WHCH.....	67
24	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WECL.....	67
25	Particle size distribution of powder mixtures of formulation WECH.....	68
26	Infrared Spectrum of diclofenac sodium.....	70

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure	Pages
27	Infrared spectrum of hydroxypropylmethylcellulose.....71
28	Infrafrd spectrum of ethylcellulose.....71
29	Infrared spectrum of Ludipress.....72
30	Infrared spectrum of lactose.....73
31	IR spectra of diclorenac sodium-hydroxypropylmethylcellulose granules.....74
32	IR spectra of diclofenac sodium-ethylcellulose granules.....75
33	X-ray diffraction spectra of diclofenac sodium.....78
34	X-ray diffraction spectra of lactose anhydrous.....79
35	X-ray diffraction spectra of diclofenac sodium-hydroxypropyl- methylcellulose granules.....80
36	X-ray diffraction spectra of diclofenac sodium-ethylcellulose granules.....81
37	DSC thermogram of diclofenac sodium.....83
38	DSC thermogram of diclofenac sodium-hydroxypropylmethyl- cellulose granules in first condition.....84
39	DSC thermogram of diclofenac sodium-hydroxypropylmethyl- cellulose granules in second condition.....85
40	DSC thermogram of diclofenac sodium-ethylcellulose granules in first condition.....86
41	DSC thermogram of diclofenac sodium-ethylcellulose granules in second condition.....87
42	Photomicrographs of diclofenac sodium microtablet with low content and high of hydroxypropylmethylcellulose.....92
43	Photomicrographs of diclofenac sodium microtablet with low content and high content of ethylcellulose.....93
44	IR spectra of diclofenac sodium-hydroxypropylmethylcellulose microtablets.....95
45	IR spectra of diclofenac sodium-ethylcellulose microtablets.....96
46	X-ray diffraction spectra of diclofenac sodium-hydroxypropyl- methylcellulose microtablets.....99

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure	Pages
47	X-ray diffraction spectra of diclofenac sodium-ethylcellulose microtablets.....100
48	DSC thermogram of diclofenac sodium-hydroxypropylmethyl-cellulose microtablets in first condition.....102
49	DSC thermogram of diclofenac sodium-hydroxypropylmethyl-cellulose granules in second condition.....103
50	DSC thermogram of diclofenac sodium-ethylcellulose microtablets in first condition.....104
51	DSC thermogram of diclofenac sodium-ethylcellulose microtablets in second condition.....105
52	The release profiles of commercial product by pH - change system (Voltaren SR 75 mg).....107
53	The release rate profiles of commercial product by pH - change system (Voltaren SR 75 mg).....107
54	The release profiles of diclofenac sodium with HPMC microtablets by pH-change system.....109
55	The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC microtablets by pH-change system.....109
56	The release profiles of diclofenac sodium with EC microtablets by pH-change system.....110
57	The release rate profiles of diclofenac sodium with EC microtablets by pH-change system.....111
58	The release profiles of diclofenac sodium with HPMC microtablets in various capsule size by pH-change system.....112
59	The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC microtablets in various capsule size by pH-change system.....113
60	Calibration curve of diclofenac sodium in methanol at 280 nm.....143
61	Calibration curve of diclofenac sodium in 0.1 N HCl at 276.5 nm.....144
62	Calibration curve of diclofenac sodium in phosphate buffer at 276.5 nm.....145

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{\circ}$ C	degree celsius (centigrade)
cm	centrimetre (s)
DS	diclofenac sodium
DSC	differential scanning calorimetry
EC	ethycellulose
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	et alii, and others
g	gram (s)
g/sec	gram / second
HCl	hydrochloric acid
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose
hr	hours (s)
i.e.	id est, that is
IR	infrared
kg	kilogram (s)
KH ₂ PO ₄	potassium dihydrogen phosphate
min.	minute (s)
mg	milligram (s)
ml	millilitre (s)
N	normality
NaOH	sodium hydroxide
NF	The Nation Formulary
nm	nanometre (s)
No.	number
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pKa	the negative logarithm of the dissociation constant
q.s.	make to volume
r ²	coefficient of determination
% RH	percentage of relative humidity

SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
USP	The United States Pharmacopeia
BP	The British Pharmacopiea
UV	ultraviolet
w/w	weight by weight
w/v	weight by volume
μg	microgram (s)
μm	micrometre (s)
%	percentage



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย